REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

M. SÉMÉNOU
M. MESTE

Sur l'estimation séquentielle d'un quantile d'une courbe dose-réponse

Revue de statistique appliquée, tome 42, nº 2 (1994), p. 43-56
<http://www.numdam.org/item?id=RSA_1994__42_2_43_0>

Rev. Statistique Appliquée, 1994, **XLII** (2), 43-56

SUR L'ESTIMATION SÉQUENTIELLE D'UN QUANTILE D'UNE COURBE DOSE-RÉPONSE

M. Séménou (1), M. Meste (2)

(1) E.N.I.T.I.A.A, Ch. de la Géraudière, 44072 Nantes Cedex 03

(2) Laboratoire de Statistique et Probabilités, 118 Rte de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex

RÉSUMÉ

On s'intéresse à l'estimation d'un quantile d'une courbe dose-réponse pour des expériences de type tout-ou-rien. Pour cela, on propose une méthode de construction de plans expérimentaux de façon séquentielle. Nous comparons les résultats obtenus, par simulation, avec ceux issus de méthodes «up-and-down», ainsi que ceux obtenus en déterminant un plan expérimental *a priori*. Les résultats que nous présentons sont appliqués à l'estimation de la dose létale 50, ainsi qu'au quantile correspondant à une probabilité de réponse de 75%.

Mots-clés : *Expériences «up-and-down», plans séquentiels, essai de type tout-ou-rien, quantile de courbe dose-réponse.*

SUMMARY

We deal with the problem of quantile estimation in dose response curve. We present a method to construct the experimental design sequentially. We apply these results to the estimation of the 0.5-quantile (LD50) and the 0.75-quantile.

Key-words : *Up-and-down experiments, sequential designs, quantile of dose-response curve.*

1. Introduction

Lors d'un essai de type tout-ou-rien, on soumet un individu à une dose x d'un stimulus, et l'on observe s'il réagit ou pas à cette sollicitation. A chaque valeur de x (qui peut être en échelle logarithmique), est associée une probabilité de réponse notée $F(x)$.

On suppose que la fonction F est croissante, ce qui permet de la considérer comme la fonction de répartition d'une loi de probabilité dite «loi de sensibilité».

Très souvent, l'intérêt de l'expérimentateur est centré sur le quantile q_α d'ordre α (α donné dans $]0, 1[$) de la distribution F : les exemples les plus courants sont donnés par la dose létale 50 ($q_{0.5}$), si l'on s'intéresse au centre de la distribution, ou par des quantiles d'ordre petit ou grand dans des problèmes de fiabilité ou d'essais cliniques.

Pour estimer ce paramètre d'intérêt, on peut avoir principalement deux approches :

– Première approche :

On cherche à estimer F sur toute la plage de variation de x, en faisant le choix d'une famille paramétrique, $\{F_\theta;\ \theta \in \Theta\}$, pour modéliser le phénomène. La réalisation d'une série d'essais, selon un plan expérimental $\mathcal{X}$ fixant les niveaux du stimulus ainsi que le nombre d'essais à réaliser pour chaque niveau, permet d'estimer F par $\widehat{F} = F_{\hat{\theta}}$. Une estimation du quantile d'intérêt, q_α, est alors donnée par :

$$\widehat{q}_\alpha = F_{\hat{\theta}}^{-1}(\alpha).$$

Il est clair que le choix d'une famille paramétrique donnée (loi normale ou loi logistique le plus souvent), peut paraître arbitraire. Toutefois, cette démarche permet d'obtenir des informations sur d'autres quantiles (ou d'autres paramètres, en particulier de dispersion), de la loi sous-jacente F, de même qu'elle permet de comparer plus facilement plusieurs populations.

Pour optimiser cette approche du point de vue de la qualité de l'estimation $\widehat{q}_\alpha$, le choix d'un plan expérimental $\mathcal{X}$ adapté à cet objectif est important. Or un tel choix devrait dépendre de la loi de probabilité F, qui est évidemment inconnue.

– Deuxième approche :

On réalise une estimation séquentielle de q_α au moyen d'une méthode de type «up-and-down», comme il est décrit dans la section 3. Cette approche ne nécessite aucun choix *a priori* de modèle pour F, ce qui constitue un élément important. Elle fournit, d'autre part, une bonne estimation de q_α. Toutefois, le plan expérimental est ici entièrement centré sur le paramètre d'intérêt, de sorte qu'à l'issue de l'expérimentation on a peu d'information sur la forme de F elle-même ou sur d'autres paramètres.

La démarche proposée en section 2, se veut un compromis entre les deux approches mentionnées précédemment. En partie séquentielle, elle est fondée sur un plan d'expériences prenant en compte la nécessité de bien estimer le quantile d'intérêt q_α, tout en permettant d'obtenir *in fine* une estimation de la fonction de répartition F (à partir de l'ensemble de toutes les observations) :

a) Après avoir fait le choix d'un modèle paramétrique $\{F_\theta;\ \theta \in \Theta\}$, on réalise une première série d'essais (en nombre limité), selon un plan d'expériences «fixe», correspondant à des valeurs du stimulus parcourant toute la plage de variation. On obtient alors une première estimation de la courbe de réponse F.

b) Privilégiant l'estimation d'un quantile donné q_α, on enrichit le plan expérimental précédent en ajoutant des observations en des valeurs du stimulus qui sont les plus efficaces en vue de l'estimation de q_α. Notons que la méthode peut être mise en œuvre pour toute valeur de α.

Dans la section 3, on expose brièvement la technique de construction séquentielle du protocole expérimental pour les méthodes de type «up-and-down», et ce pour les quantiles $q_{0.5}$ et $q_{0.75}$.

La section 4 est consacrée à la comparaison de la démarche proposée en section 2 et de l'approche de type «up-and-down», au moyen de simulations, pour deux quantiles d'intérêt, $q_{0.5}$ et $q_{0.75}$, et pour plusieurs tailles d'échantillons.

2. Une proposition de construction séquentielle d'un plan expérimental en vue de l'estimation d'un quantile d'une distribution

Un essai de type tout-ou-rien, réalisé sur un individu à la dose x du stimulus étudié, est supposé conduire à la définition d'une variable aléatoire dichotomique Y : $Y = 1$ si l'individu répond, $Y = 0$ sinon. La probabilité de réponse est censée être égale à la valeur en x d'une fonction de répartition pour laquelle on fait le choix *a priori* d'un modèle paramétrique : cette probabilité de réponse sera notée :

$$p_x(\theta) = F(x; \theta)$$

où le paramètre $\theta = {}^t(\theta_1, \ldots, \theta_d)$ appartient à un sous-ensemble ouvert Θ de R^d.

La réalisation d'une suite de N essais indépendants du type précédent, correspondant respectivement aux doses $x_1, \ldots, x_N$ du stimulus, conduit aux observations $Y_1, \ldots, Y_N$. Lorsque l'intérêt premier de l'expérimentateur est centré sur une fonction donnée du paramètre θ, le problème se pose de déterminer les N points expérimentaux $x_1, \ldots, x_N$ de façon optimale, relativement à l'estimation de cette fonction de θ.

La plupart des méthodes utilisées pour ce type de problème sont basées sur l'information apportée par l'expérience sur les paramètres inconnus. Le principe est alors de trouver comment réaliser les essais de façon à maximiser en un certain sens cette information : c'est le cas par exemple de la D-optimalité, dont le critère à maximiser est le déterminant de la matrice d'information. La D_A-optimalité est basée sur le même principe mais s'intéresse seulement à une combinaison linéaire des paramètres du modèle retenu (voir par exemple Silvey, 1980). La difficulté vient du fait que, en général, les modèles utilisés pour les données binaires ne sont pas linéaires, et que la matrice d'information dépend donc des paramètres inconnus. On trouve deux façons de contourner cette difficulté :

– La première approche est de type bayésien. On introduit une fonction d'utilité qui représente le critère que l'on veut optimiser, et une distribution *a priori* sur θ. On détermine alors la «valeur» de chaque N-uple $(x_1, \ldots, x_N)$ (au sens de la fonction d'utilité), et on choisit celui qui est d'utilité maximale. On peut en trouver des applications dans Tsutakawa (1972), Abdelbasit et Plackett (1983) qui passent en revue différents types de plans expérimentaux pour les données binaires en envisageant aussi bien une approche bayésienne qu'une approche «classique» du problème. Chaloner et Larntz (1989), présentent deux critères d'optimalité avec une loi *a priori* sur les paramètres, consistant respectivement à maximiser la moyenne du logarithme du déterminant de la matrice d'information de Fisher et à minimiser la moyenne de la trace de l'inverse de cette matrice d'information pondérée par une matrice symétrique (dans chaque cas, les moyennes sont prises relativement aux lois *a priori*), ils en donnent une application à un modèle de régression logistique. Atkinson et Ponce de Leon (1991) s'intéressent à la construction d'un plan expérimental en vue de discriminer deux modèles en présence d'information *a priori* sur les paramètres.

– La deuxième approche est aussi basée sur la matrice d'information de Fisher, mais n'introduit pas de loi *a priori* sur les paramètres du modèle envisagé. C'est celle qui est le plus couramment utilisée. Chernoff (1953) considère le problème de la minimisation de la variance de la distribution asymptotique de l'estimateur du maximum de vraisemblance des paramètres du modèle, et envisage le cas de matrices d'information singulières. Wynn (1970) considère la construction séquentielle de plans expérimentaux D-optimaux, c'est-à-dire optimaux pour l'estimation de l'ensemble des paramètres, et en présente une application au modèle de régression polynomiale à deux dimensions. Whittle (1973) a étudié ce problème dans le cas de régression linéaire, de même que Zacks (1977) dans le cas de modèles non linéaires. Silvey (1978) étudie la construction de plans expérimentaux D_A-optimaux pour des modèles linéaires et éventuellement une matrice d'information singulière. Yeh (1986) considère le problème de répartition de ν traitements dans b blocs de taille k. Mac Leish et Tosh (1990) posent le problème de l'estimation d'un quantile de distribution et proposent également une solution basée sur la minimisation de la variance asymptotique de l'estimateur de ce quantile. Pour une présentation plus approfondie de la construction de plans expérimentaux, on peut se reporter à Silvey (1980) ou Rash et Herrendorfer (1986).

C'est ce deuxième type d'analyse que nous allons considérer ici.

Le paramètre d'intérêt à estimer est supposé être un quantile de la courbe de réponse $F(\cdot;\theta)$: pour une probabilité α donnée, on veut estimer la valeur q_α du stimulus telle que :

$$\alpha = F(q_\alpha;\theta).$$

On cherche à déterminer les valeurs du stimulus où réaliser nos essais pour avoir une estimation «aussi efficace» que possible de q_α, pour une taille totale d'échantillon fixée.

Il est clair que le problème se situe à deux niveaux :

– tout d'abord, si l'on veut estimer «correctement» q_α, il faut pouvoir disposer d'un modèle suffisamment proche de la loi de probabilité qui régit le phénomène. En effet, il serait illusoire de chercher à avoir une «bonne» estimation de q_α, (proche de la vraie valeur), si on avait une très mauvaise adéquation du modèle à la réalité. Il faut donc déterminer, au préalable, une ou plusieurs familles paramétriques adéquates pour la modélisation de la courbe de réponse.

– dans un deuxième temps, à partir du ou des modèles retenus, il faut construire un plan expérimental optimal pour l'estimation du quantile étudié (au sens de l'erreur quadratique moyenne).

Avec les notations adoptées, et en supposant que $F(x_i;\theta) \in]0,1[$ pour tout $i = 1,\ldots,N$, le logarithme de la vraisemblance de $Y = (Y_1,\ldots,Y_N)$ s'écrit :

$$L_N(Y;\theta,X) = \sum_{i=1}^{N} \left[Y_i \mathrm{Log}\left(\frac{F(x_i;\theta)}{1-F(x_i;\theta)}\right) + \mathrm{Log}(1-F(x_i;\theta))\right]$$

où $X = (x_1, \ldots, x_N)$ est le vecteur des différentes valeurs du stimulus retenues pour réaliser les essais.

Pour simplifier l'écriture des résultats qui suivent, on pose :

$$p_i(\theta) = F(x_i; \theta).$$

La matrice d'information de Fisher correspondant à la valeur θ du paramètre est alors :

$$I_{N,X}(\theta) = \sum_{i=1}^{N} p_i(\theta)[1 - p_i(\theta)]\Phi_i(\theta))^t(\Phi_i(\theta))$$

où

$$\Phi_i(\theta) = \frac{1}{\{[1 - p_i(\theta)]p_i(\theta)\}} \frac{\partial p_i(\theta)}{\partial \theta},$$

$\dfrac{\partial p_i(\theta)}{\partial \theta}$ étant le vecteur $d \times 1$ des dérivées premières de p_i par rapport à θ.

On sait que sous certaines conditions de régularité, qui sont vérifiées ici, si θ^* est un estimateur sans biais de θ, alors $I_{N,X}^{-1}(\theta)$ fournit une borne inférieure pour la matrice de variance-covariance de θ^* au sens suivant :

Si V est la matrice de variance-covariance de θ^*, alors :

$$V - I_{N,X}^{-1}(\theta) \text{ est semi-définie positive.}$$

Si θ^* est un estimateur asymptotiquement sans biais de θ alors, sous les hypothèses de régularité habituelles sur F, un estimateur asymptotiquement sans biais du quantile $q_\alpha = F^{-1}(\alpha; \theta)$ sera donné par :

$$q_\alpha^* = F^{-1}(\alpha; \theta^*).$$

On dispose alors d'une approximation de la borne inférieure pour la variance de q_α^*, (si N est grand), qui est :

$${}^t\left(\frac{\partial q_\alpha}{\partial \theta}\right)_{q_\alpha^*} I_{N,X}^{-1}(\theta^*) \left(\frac{\partial q_\alpha}{\partial \theta}\right)_{q_\alpha^*}.$$

Dans tout ce qui suit, on supposera que :

– on dispose de N observations indépendantes préliminaires correspondant à N valeurs du stimulus, nous permettant d'approcher la distribution de Y, c'est-à-dire d'estimer la valeur du paramètre θ de cette distribution. L'estimation de θ se fera par maximisation de la vraisemblance, et on notera $\widehat{\theta}_N$ l'estimateur de maximum de vraisemblance de θ basé sur ces N premières observations.

– on estimera q_α par $\widehat{q}_{\alpha,N}$ défini par :

$$\widehat{q}_{\alpha,N} = F^{-1}(\alpha; \widehat{\theta}_N)$$

et une approximation de la variance asymptotique de cet estimateur sera donnée par :

$${}^t\left(\frac{\partial F^{-1}(\alpha,\theta)}{\partial\theta}\right)_{\hat{\theta}_N} I^{-1}_{N,X}(\widehat{\theta}_N)\left(\frac{\partial F^{-1}(\alpha,\theta)}{\partial\theta}\right)_{\hat{\theta}_N}$$

Si l'on décide alors de faire k essais supplémentaires indépendants pour une même valeur x du stimulus, quelle est l'influence de la valeur de ce stimulus sur la variance de l'estimateur de q_α obtenu à partir des $N + k$ observations ?

La nouvelle matrice d'information, correspondant aux $(N+k)$ essais, est alors :

$$I_{N,X/k,x}(\theta) = I_{N,X}(\theta) + I_{k,x}(\theta)$$

où $I_{k,x}(\theta) = k\,\{p_x(\theta)[1 - p_x(\theta)]\Phi_x(\theta)^t(\Phi_x(\theta))\}$.

Pour déterminer le nouveau point x où réaliser ces k essais suivants, on évaluera la variance asymptotique de $\widehat{q}_{\alpha,N+k}$ au moyen de l'estimateur :

$${}^t\left(\frac{\partial F^{-1}(\alpha;\theta)}{\partial\theta}\right)_{\hat{\theta}_N} I^{-1}_{N,X/x,k}(\widehat{\theta}_N)\left(\frac{\partial F^{-1}(\alpha;\theta)}{\partial\theta}\right)_{\hat{\theta}_N} = v(x,k,\widehat{\theta}_N)$$

et c'est cette fonction $v(\cdot,k,\widehat{\theta}_N)$ que l'on minimisera en x.

Après avoir réalisé N essais préliminaires en vue du choix (et de l'estimation) du modèle qui régit le phénomène, et s'être fixé :

– un nombre total M d'essais supplémentaires à mettre en œuvre, et

– le nombre d'observations (k) que l'on désire faire pour chaque nouvelle valeur du stimulus,

la méthode proposée ici consiste alors :

1) à déterminer la valeur optimale du stimulus en laquelle on doit réaliser les k essais suivants à l'aide de l'estimation de θ obtenue avec l'ensemble des N essais précédents,

2) à réaliser la nouvelle expérimentation en ce nouveau point puis à en déduire une nouvelle estimation des paramètres basée sur les $N + k$ premiers essais,

3) à réitérer ce processus jusqu'à arriver au nombre d'essais M voulu.

Enfin, on adopte comme estimateur final du quantile, celui que l'on obtient à l'aide de l'estimation de θ obtenue par maximisation de la vraisemblance associée à l'ensemble des $N + M$ observations récoltées.

Remarque :

La méthode proposée ci-dessus est facilement mise en œuvre au moyen de logiciels sur micro-ordinateurs, par exemple GAUSS ou SAS. Les programmes sont disponibles sur demande auprès des auteurs.

3. La règle de construction des expériences «up-and-down»

En vue de l'estimation d'un quantile d'intérêt q_α, on réalise une suite d'essais en tout-ou-rien selon un plan expérimental adapté à ce quantile. Le i$^{\text{ème}}$ essai est supposé réalisé à la dose x_i du stimulus, et on note Y_i la réponse dichotomique de l'individu correspondant, ($Y_i = 1$ si la réaction est positive, $Y_i = 0$ si elle est négative). Quelle que soit la valeur de α considérée, on impose au plan expérimental de satisfaire à :

$$|x_{i+1} - x_i| = 0 \text{ ou } d$$

où d est un pas d'incrément prédéterminé. Le signe de $x_{i+1} - x_i$ dépend des réponses $Y_i, Y_{i-1}, \ldots$

On s'intéresse successivement dans ce qui suit à l'estimation des quantiles $q_{0.5}$ et $q_{0.75}$. Le choix de ce second quantile a été fait pour illustrer les limites de l'approche «up-and-down», quand on s'intéresse à un autre quantile que la dose létale 50. Contrairement à ce que l'on a vu au paragraphe précédent, les procédures de ce paragraphe sont difficiles à généraliser à tout α.

3.1. Estimation de la dose létale 50 : $q_{0.5}$

Après avoir fait le choix d'une valeur initiale du stimulus x_0 en laquelle on va réaliser un essai préliminaire, ainsi que d'une valeur du pas d'incrément d, on pose :

$$x_{i+1} = x_i + d(1 - 2Y_i)$$

On obtient alors une suite aléatoire de valeurs du stimulus. La figure 1 donne un exemple de réalisation d'une telle suite, la valeur observée de Y_i (0 ou 1) étant notée auprès de chaque point.

Si on a effectué $n + 1$ essais pour des valeurs x_i, $i = 0, 1, \ldots, n$, du stimulus, l'estimateur de la D.L.50 proposé par Brownlee, Hodges et Rosenblatt (1953), qui est une forme modifiée de celui de Dixon et Mood (1948), est défini par :

$$\overline{x} = \sum_{i=1}^{n+1} \frac{x_i}{n+1} \tag{1}$$

On ne considère pas dans cette moyenne la première valeur du stimulus qui est arbitraire, mais on y incorpore la valeur où l'on devrait réaliser un $(n + 2)^{\text{ème}}$ essai (elle contient en effet une information sur le paramètre q_α, car elle dépend de Y_{n+1}).

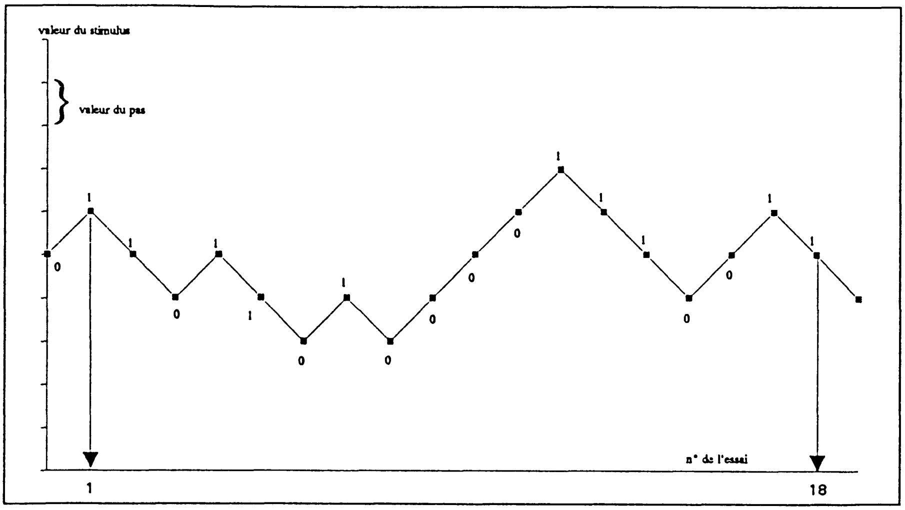

FIGURE 1

Wetherill (1963) et Choi (1971) dans une version légèrement modifiée ont proposé un autre estimateur : on ne considère plus l'ensemble des points expérimentaux x_i, mais seulement les points «extrêmes», t_j, de la suite de x_i; on définit :

$$w_j = \begin{cases} t_j + \dfrac{d}{2} & \text{si } t_j \text{ correspond à un «creux»,} \\ t_j - \dfrac{d}{2} & \text{si } t_j \text{ correspond à un «pic».} \end{cases}$$

Ainsi, dans l'exemple considéré, on a :

$$t_1 = x_1 \text{ qui est un «pic» d'où } w_1 = t_1 - \frac{d}{2}$$

$$t_2 = x_3 \text{ qui est un «creux» d'où } w_2 = t_2 + \frac{d}{2}$$

$$\vdots$$

$$t_9 = x_{17} \text{ qui est un «pic» d'où } w_9 = t_9 - \frac{d}{2}$$

L'estimateur proposé par Choi (1971, 1990) est :

$$\overline{w} = \sum_{j=2}^{k} \frac{w_j}{k-1} \tag{2}$$

où k est le nombre total de «pics» et de «creux» rencontrés au cours des essais.

Un des principaux avantages de ce type de méthode est la facilité de sa mise en œuvre. Cependant, elle reste très sensible au point de départ x_0 choisi pour l'expérimentation, ainsi qu'à la valeur retenue pour le pas d'incrément d (comme on va le voir dans la section 4), surtout si l'on désire réaliser un nombre peu important d'observations. En fait, une des façons d'améliorer la qualité du choix du point expérimental initial et de la valeur du pas, consiste a réaliser une série de N essais pour des valeurs de la dose parcourant la plage de variation du stimulus comme au paragraphe 2 et d'arrêter son choix en fonction des résultats obtenus lors de cette étape préliminaire.

3.2. Estimation du quantile $q_{0.75}$

La règle de construction du plan expérimental est différente de celle utilisée pour la D.L.50.

Supposons que le $i^{\text{ème}}$ essai soit réalisé à la valeur z du stimulus $(x_i = z)$, différente de celle utilisée pour le $(i-1)^{\text{ème}}$ essai $(x_{i-1} \neq z)$. La règle de fixation des niveaux suivants $x_{i+1}, x_{i+2}, \ldots, x_{i+5}$, fondée sur les observations (0 ou 1) obtenues, est donnée dans la figure 2 ci-dessous :

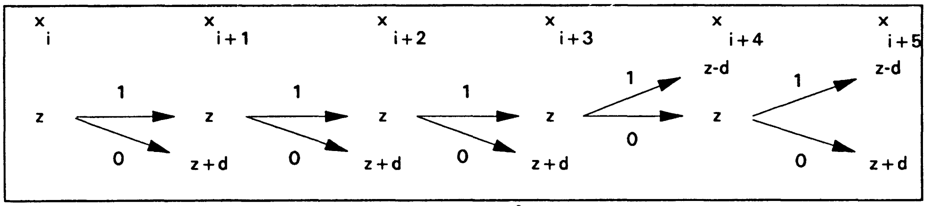

FIGURE 2

Le changement de valeur du stimulus à une étape donnée $(x_{i+j} \neq x_{i+j-1}$ pour un j inférieur ou égal à 5) conduit à réinitialiser le processus avec $z = x_{i+j}$. L'estimation du quantile correspondant à $\alpha = 0.75$ est obtenue en faisant la moyenne des niveaux du stimulus x_i qui sont tels que $x_i \neq x_{i-1}$.

4. Application et comparaison

On a effectué des simulations d'observations sous un modèle probit en échelle logarithmique dont la distribution sous-jacente était une loi normale de moyenne 4.66 et d'écart-type 0.313. Le choix des valeurs pour ces paramètres est issu d'une étude de la sensibilité d'amorces à la percussion d'une bille d'acier, qui s'est déroulée au sein du Laboratoire de Statistique et Probabilités de l'Université Paul Sabatier de Toulouse entre 1985 et 1991. La valeur du stimulus est représentée par la hauteur de chute de la bille. Pour chaque série de simulations, le nombre d'essais préliminaires, servant à déterminer aussi bien le point expérimental de départ pour la méthode «up-and-down», qu'à estimer les paramètres du modèle probit, a été fixé à 40. Ces expériences préliminaires ont été simulées pour des valeurs du stimulus variant de 65 a 170 par pas de 15, soit huit valeurs pour le stimulus. En chacune de ces valeurs on a simulé 5 expériences. A l'issue de cette première phase, on a construit le plan expérimental suivant les deux types d'approche, mentionnées aux sections 2 et 3, en donnant aux différents paramètres les valeurs indiquées plus bas, le quantile d'intérêt étant soit $q_{0.5}$, soit $q_{0.75}$.

4.1. Quantile d'intérêt : $q_{0.5}$

La valeur x_0 du point de départ pour la construction du plan expérimental de type «up-and-down» est déterminée ainsi : on considère l'ensemble des huit points expérimentaux initiaux ayant fourni au plus deux réponses positives (sur les cinq essais effectués), et on prend pour point de départ la valeur maximale de cet ensemble, que l'on augmente de 7.5.

Les différentes valeurs de d (le pas d'incrément) retenues sont : 7.5, 15, 20.

Le nombre total M de points expérimentaux à ajouter est fixé à : 20, 40, 60, 80.

Pour la méthode proposée en section 2, le nombre d'observations k à réaliser en la nouvelle valeur du stimulus est fixé à 1 ou à 5.

Remarque :

En ce qui concerne la méthode présentée en section 2, l'estimation de la D.L.50 est basée sur la totalité des essais réalisés, soit $40 + M$ observations. Pour l'estimation de ce paramètre à l'aide de la méthode «up-and-down», les 40 essais préliminaires servent uniquement à déterminer la valeur initiale x_0, et il a donc fallu pour chaque étude simuler $40 + M$ observations supplémentaires. Soulignons que ces essais préliminaires entraînent un coût plus élevé pour la méthode «up-and-down», donnant à cette dernière un avantage initial certain pour les comparaisons ci-dessous.

Les différentes estimations obtenues sont notées :

– $\overline{x}$ pour l'estimation de la D.L.50 donnée par (1), ($S_{\overline{x}}$ pour son écart-type, $eqm_{\overline{x}}$ pour son erreur quadratique moyenne, c'est-à-dire variance + biais^2).

– $\overline{w}$ pour celle donnée par (2), ($S_{\overline{w}}$, $eqm_{\overline{w}}$), et

– $\widehat{q}_{0.5}$ pour celle présentée en section 2, ($S_{\hat{q}_{0.5}}$, $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$).

En vue d'évaluer la qualité de la construction séquentielle des plans expérimentaux, nous avons également réalisé un plan non séquentiel équilibré avec des valeurs du stimulus équi-espacées (de 65 à 170 avec un pas de 15), et ce pour une taille totale d'échantillon de 60, 80, 100, et 120 successivement. Ces résultats sont portés dans la colonne plan fixe du tableau ci-après, où l'on note $\widetilde{q}_{0.5}$ l'estimation de la D.L.50, $S_{\tilde{q}_{0.5}}$ son écart-type et $eqm_{\tilde{q}_{0.5}}$ son erreur quadratique moyenne.

Dans chacun des cas, on a effectué 1000 répétitions de l'expérience, et les résultats sont regroupés dans le tableau 1. Rappelons que la valeur de la D.L.50 est ici connue : $q_{0.5} = 105.5$ ($\approx e^{4.66}$, où 4.66 est la moyenne de la loi normale sous jacente au modèle probit en échelle logarithmique associé aux simulations effectuées (*cf* début du § 4)).

TABLEAU 1

				k=1	k = 5	Plan fixe
M=20	d=7.5	$\bar{x}$ = 106.7 $s_{\bar{x}}$ = 5.5 $eqm_{\bar{x}}$ = 31.7	$\bar{w}$ = 106.6 $s_{\bar{w}}$ = 5.6 $eqm_{\bar{w}}$ = 32.6	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.5 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 6.0 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 36.0	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.8 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 6.3 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 39.8	$\bar{q}_{0.5}$ = 105.8 $s_{\bar{q}_{0.5}}$ = 6.6 $eqm_{\bar{q}_{0.5}}$ = 43.6
	d = 15	$\bar{x}$ = 107.2 $s_{\bar{x}}$ = 5.5 $eqm_{\bar{x}}$ = 33.1	$\bar{w}$ = 107.0 $s_{\bar{w}}$ = 5.8 $eqm_{\bar{w}}$ = 35.9			
	d = 20	$\bar{x}$ = 107.3 $s_{\bar{x}}$ = 5.5 $eqm_{\bar{x}}$ = 33.5	$\bar{w}$ = 106.9 $s_{\bar{w}}$ = 5.8 $eqm_{\bar{w}}$ = 35.6			
M=40	d=7.5	$\bar{x}$ = 106.6 $s_{\bar{x}}$ = 4.7 $eqm_{\bar{x}}$ = 23.3	$\bar{w}$ = 106.5 $s_{\bar{w}}$ = 4.9 $eqm_{\bar{w}}$ = 25.0	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 5.2 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 27.1	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.8 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 5.1 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 26.1	$\bar{q}_{0.5}$ = 105.8 $s_{\bar{q}_{0.5}}$ = 5.7 $eqm_{\bar{q}_{0.5}}$ = 32.6
	d = 15	$\bar{x}$ = 107.0 $s_{\bar{x}}$ = 4.9 $eqm_{\bar{x}}$ = 26.3	$\bar{w}$ = 106.7 $s_{\bar{w}}$ = 5.1 $eqm_{\bar{w}}$ = 27.5			
	d = 20	$\bar{x}$ = 107.6 $s_{\bar{x}}$ = 5.1 $eqm_{\bar{x}}$ = 30.4	$\bar{w}$ = 107.3 $s_{\bar{w}}$ = 5.2 $eqm_{\bar{w}}$ = 29.9			
M=60	d=7.5	$\bar{x}$ = 106.6 $s_{\bar{x}}$ = 4.0 $eqm_{\bar{x}}$ = 17.2	$\bar{w}$ = 106.5 $s_{\bar{w}}$ = 4.1 $eqm_{\bar{w}}$ = 17.8	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 4.4 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 19.4	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.9 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 4.4 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 19.5	$\bar{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\bar{q}_{0.5}}$ = 4.7 $eqm_{\bar{q}_{0.5}}$ = 22.1
	d = 15	$\bar{x}$ = 107.0 $s_{\bar{x}}$ = 4.4 $eqm_{\bar{x}}$ = 21.6	$\bar{w}$ = 106.7 $s_{\bar{w}}$ = 4.6 $eqm_{\bar{w}}$ = 22.6			
	d = 20	$\bar{x}$ = 107.5 $s_{\bar{x}}$ = 4.5 $eqm_{\bar{x}}$ = 24.3	$\bar{w}$ = 107.2 $s_{\bar{w}}$ = 4.7 $eqm_{\bar{w}}$ = 25.0			
M=80	d=7.5	$\bar{x}$ = 106.7 $s_{\bar{x}}$ = 3.9 $eqm_{\bar{x}}$ = 16.7	$\bar{w}$ = 106.5 $s_{\bar{w}}$ = 4.0 $eqm_{\bar{w}}$ = 17.0	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 4.2 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 17.6	$\hat{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\hat{q}_{0.5}}$ = 4.1 $eqm_{\hat{q}_{0.5}}$ = 16.9	$\bar{q}_{0.5}$ = 105.7 $s_{\bar{q}_{0.5}}$ = 4.6 $eqm_{\bar{q}_{0.5}}$ = 21.2
	d = 15	$\bar{x}$ = 107.1 $s_{\bar{x}}$ = 3.8 $eqm_{\bar{x}}$ = 17.0	$\bar{w}$ = 106.8 $s_{\bar{w}}$ = 4.0 $eqm_{\bar{w}}$ = 17.7			
	d = 20	$\bar{x}$ = 107.6 $s_{\bar{x}}$ = 4.2 $eqm_{\bar{x}}$ = 22.1	$\bar{w}$ = 107.2 $s_{\bar{w}}$ = 4.4 $eqm_{\bar{w}}$ = 22.3			

Les résultats obtenus avec les deux modes d'estimation de la méthode «up-and-down» sont équivalents, aussi bien pour le biais que pour l'erreur quadratique moyenne de l'estimateur retenu. On s'aperçoit, cependant, que ces résultats sont assez sensibles au choix du pas d'incrément d retenu pour la construction du plan expérimental.

En ce qui concerne la méthode que nous avons proposée, les résultats obtenus sont nettement meilleurs que ceux du modèle probit sans construction séquentielle du plan expérimental.

Si les deux méthodes de type «up-and-down» donnent de meilleurs résultats pour des échantillons de taille totale 60 et 80 ($M = 20$ et 40), les erreurs quadratiques moyennes que l'on obtient avec la méthode proposée sont tout à fait comparables pour des échantillons de taille 100 ou 120 (tout au moins pour des valeurs de d de 7.5 et 15).

Pour $d = 20$, les résultats les meilleurs sont le plus souvent ceux de la méthode proposée et dans une moindre mesure ceux du modèle plan fixe (et cela en raison d'un biais plus faible pour les estimateurs). On retrouve bien la le problème soulevé par le choix du pas d'incrément.

Dans tous les cas, et ce bien que les observations de la phase préliminaire (phase d'initialisation) de la méthode «up-and-down» n'aient pas été comptées, la méthode proposée dans la section 2 conduit à un biais plus faible.

4.2. Quantile d'intérêt : $q_{0.75}$

Nous avons mis en œuvre les différentes méthodes exposées précédemment, pour l'estimation du quantile correspondant à une probabilité de réponse α fixée à 75%. Les notations sont les mêmes que pour la D.L.50.

Les résultats obtenus sont les suivants (voir tableau 2).

La vraie valeur du quantile étudié est ici $q_{0.75} = 130.3$.

Du point de vue du biais, l'échantillonnage à plan non séquentiel donne des résultats légèrement meilleurs que la méthode exposée en section 2, et nettement plus satisfaisant que ceux de la méthode «up-and-down».

Du point de vue de l'erreur quadratique moyenne, la méthode que nous proposons donne des résultats de bien meilleure qualité que les deux autres approches.

5. Conclusion

Pour l'estimation de la D.L.50, les résultats des simulations effectuées montrent que la procédure décrite dans la section 2, que l'on pourrait qualifier de semi-séquentielle, tout en donnant des résultats tout à fait comparables aux méthodes de type «up-and-down» si l'on choisit une valeur faible pour le pas d'incrément d, devient meilleure dès que d ou le nombre d'observations augmente.

Pour ce qui est de l'estimation du quantile d'ordre 0.75, les méthodes de types «up-and-down» deviennent difficiles à mettre en œuvre, et dans tous les cas donnent des résultats moins bons.

On peut donc penser que, dans les applications où le paramètre d'intérêt est un quantile d'ordre voisin de 0 ou de 1, ce qui est fréquemment le cas dans les études de fiabilité ou dans les essais cliniques, la méthode proposée dans la section 2 fournirait un plan d'expériences particulièrement adapté.

TABLEAU 2

			k = 5	Plan fixe
M=20	d=7.5	$\overline{w}$ = 138.3 $S_{\overline{w}}$ = 7.6 $eqm_{\overline{w}}$ = 121.8	$\hat{q}_{0.75}$ = 129.7 $S_{\hat{q}_{0.75}}$ = 8.4 $eqm_{\hat{q}_{0.75}}$ = 70.9	$\tilde{q}_{0.75}$ = 130.0 $S_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 9.5 $eqm_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 90.3
	d = 15	$\overline{w}$ = 139.3 $S_{\overline{w}}$ = 8.3 $eqm_{\overline{w}}$ = 149.9		
	d = 20	$\overline{w}$ = 139.4 $S_{\overline{w}}$ = 8.3 $eqm_{\overline{w}}$ = 151.7		
M=40	d=7.5	$\overline{w}$ = 138.1 $S_{\overline{w}}$ = 7.9 $eqm_{\overline{w}}$ = 123.3	$\hat{q}_{0.75}$ = 130.1 $S_{\hat{q}_{0.75}}$ = 6.7 $eqm_{\hat{q}_{0.75}}$ = 44.9	$\tilde{q}_{0.75}$ = 130.3 $S_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 7.9 $eqm_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 62.4
	d = 15	$\overline{w}$ = 137.0 $S_{\overline{w}}$ = 8.4 $eqm_{\overline{w}}$ = 115.5		
	d = 20	$\overline{w}$ = 137.8 $S_{\overline{w}}$ = 8.4 $eqm_{\overline{w}}$ = 126.8		
M=60	d=7.5	$\overline{w}$ = 138.3 $S_{\overline{w}}$ = 6.3 $eqm_{\overline{w}}$ = 103.7	$\hat{q}_{0.75}$ = 129.9 $S_{\hat{q}_{0.75}}$ = 6.0 $eqm_{\hat{q}_{0.75}}$ = 36.2	$\tilde{q}_{0.75}$ = 130.4 $S_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 6.8 $eqm_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 46.3
	d = 15	$\overline{w}$ = 139.1 $S_{\overline{w}}$ = 7.1 $eqm_{\overline{w}}$ = 127.9		
	d = 20	$\overline{w}$ = 139.5 $S_{\overline{w}}$ = 7.8 $eqm_{\overline{w}}$ = 145.5		
M=80	d=7.5	$\overline{w}$ = 138.3 $S_{\overline{w}}$ = 6.2 $eqm_{\overline{w}}$ = 102.4	$\hat{q}_{0.75}$ = 130.1 $S_{\hat{q}_{0.75}}$ = 5.3 $eqm_{\hat{q}_{0.75}}$ = 28.1	$\tilde{q}_{0.75}$ = 130.7 $S_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 6.8 $eqm_{\tilde{q}_{0.75}}$ = 46.4
	d = 15	$\overline{w}$ = 139.3 $S_{\overline{w}}$ = 6.7 $eqm_{\overline{w}}$ = 125.9		
	d = 20	$\overline{w}$ = 139.5 $S_{\overline{w}}$ = 6.9 $eqm_{\overline{w}}$ = 132.3		

Bibliographie

ABDELBASIT K.M., PLACKETT R.L. (1983). Experimental design for binary data. *J. Amer. Statist. Assoc.*, vol. 68, pp. 90-98

ATKINSON A.C., PONCE DE LEON A.C. (1991). Optimal experimental design for discrimating between two rival models in the presence of prior information. *Biometrika*, vol. 78, pp. 601-608.

BROWNLEE K.A., HODGES J.L., ROSENBLATT M. (1953). The up-and-down method with small samples. *J. Amer. Statist. Assoc.*, vol. 48, pp. 262-277.

CHALONER K., LARNTZ K. (1989). Optimal bayesian design applied to logistic regression. *J. Stat. Plan. Inf.*, vol. 21, pp. 191-208.

CHERNOFF H. (1953). Locally optimal designs for estimating parameters. *Ann. Math. Statist.*, vol. 24, pp. 586-602.

CHOI S.C. (1971). An investigation of Wetherill's method of estimation for the up-and-down experiment. *Biometrics*, vol. 27, pp. 961-970.

CHOI S.C. (1990). Interval estimation of the LD50 based on an up-and-down experiment. *Biometrics*, vol. 46, pp. 485-492.

DIXON W.J., MOOD A.M. (1948). A method for obtaining and analyzing sensitivity data. *J. Amer. Statist. Assoc.*, vol. 60, pp. 967-978.

MAC LEISH D.L., TOSH D. (1990). Sequential designs in bioassay. *Biometrics*, vol. 46, pp. 103-116.

RASH D., HERRENDORFER G. (1986). Experimental design, Sample size determination and block designs. D. Reidel publishing company.

SILVEY S.D. (1978). Optimal design measures with singular information matrices. *Biometrika*, vol. 65, pp. 553-559.

SILVEY S.D. (1980). Optimal design. Chapman and Hall, London.

TSUTAKAWA R.K. (1972). Design of experiment bioassay. *J. Amer. Statist. Assoc.*, vol. 67, n 339, pp. 584-590.

WETHERILL G.B. (1963). Sequential estimation of quantal response curve. *J. R. Statist. Soc.*, vol. 25, pp. 1-48.

WETHERILL G.B. (1966). Sequential methods in statistics. M.S. Bartlett F.R.S.

WHITTLE P. (1973). Some general points in the theory of experimental design. *J. R. Statist. Soc.*, vol. 35, pp. 123-130.

WYNN H.P. (1970). The sequential generation of D-optimum experimental designs. *Ann. Math. Statist.*, vol. 41, pp. 1655-1664.

YEH C.M. (1986). Conditions for universal optimality of block designs. *Biometrika*, vol. 73, pp. 701-706.

ZACKS S. (1977). Problems and approaches in designs of experiments for estimation and testing in non linear models. in (ed. Krishnaiah, P.R.), Multivariate analysis IV North-Holland, Amsterdam, pp. 209-223.